

Aus der Universitätsklinik für Augenkrankheiten
Frankfurt a.M.

(Direktor : Prof. Dr. Th i e l)

D I S S E R T A T I O N

zur

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

an der

JOHANN WOLFGANG VON GOETHE-UNIVERSITÄT
ZU FRANKFURT/M.

vorgelegt

von

cand. med. Bernd Bach

1956

DER WERT DER VAN SLYKESCHEN SÄULE ZUR BESTIMMUNG DES EIWEISSGEHALTES DES VORDERKAMMERWASSERS.

Die Wirkung von Butazolidin und ande-
rer Pharmaka auf experimentell erzeug-
te seröse Konjunktivitiden des Kaninchens.

E i n l e i t u n g.

Die Beurteilung des Erfolges einer antiphlogistischen Therapie am Vorderabschnitt des Auges ist nicht immer leicht.

Klinisch sind die Besserung des Sehvermögens und der Rückgang der entzündlichen Erscheinungen Kriterien für den Ablauf der Entzündung und die Wirksamkeit der eingeschlagenen Behandlung.

Im Experiment ist es aber notwendig, meßbare Ergebnisse zu erhalten, wenn man Vergleiche über die Wirksamkeit verschiedener Pharmaka anstellen und Rückschlüsse ziehen will.

Der vordere Augenabschnitt ist mit seiner optischen Ausrüstung und auf Grund seiner anatomischen Verhältnisse der Inspektion zwar leicht zugänglich, es bereitet aber Schwierigkeiten, die Befunde in Zahlen auszudrücken.

Die Zählung von Praecipitaten und die Photographie sind für experimentelle Bedürfnisse nicht ausreichend.

So bedeutete es eine Bereicherung der Untersuchungsmöglichkeiten, als A m s l e r die alte qualitative Ehrlichsche Fluoresceinprobe zu einer quantitativen Bestimmungsmethode ausbaute.

Die Grenzen ihrer Verwertbarkeit liegen aber da, wo Trübungen der Hornhaut eine exakte Beurteilung des Kammerwassers nicht mehr zulassen.

Zuletzt blieb die Möglichkeit, die Vorderkammer zu punktieren und das Vorderkammerwasser chemisch und physikalisch direkt zu untersuchen.

Wir haben deswegen nach einer einfachen, exakten und leicht auswertbaren Methode gesucht und haben sie in der van Slykeschen Säule gefunden.

Daneben kam die Sulfosalicylsäureprobe in einer quantitativ anwendbaren Modifikation, ähnlich wie Wessely sie beschrieben hat, zur Anwendung.

In den folgenden Untersuchungen haben wir die Leistungsfähigkeit der van Slykeschen Säule für die Untersuchung des Kammerwassers unter verschiedenen Bedingungen und an mehreren Modellen einer serösen Entzündung des vorderen Augenabschnittes geprüft und die Wirkung verschiedener Pharmaka an Hand der van Slykeschen Säule und geeigneter Kontrolluntersuchungen studiert.

I. M E T H O D I K .

- 1) Erzeugen einer serösen Konjunktivitis
 - a) einer chemischen
 - b) einer allergischen
 - c) einer thermischen
- 2) Beurteilung der serösen Konjunktivitis
 - a) durch Inspektion
 - b) durch Bestimmung des Eiweißgehaltes der Vorderkammer ohne Punktion
 - c) durch Bestimmung des Eiweißgehaltes des durch Punktion gewonnenen Vorderkammerwassers
 - 1) durch Bestimmung des Eiweißgehaltes mit der Sulfosalicylsäureprobe
 - 2) durch Bestimmung des Eiweißgehaltes in der van Slykeschen Säule
- 3) Medikation

II. M O D E L L E

- 1) Verlauf der unbeeinflussten serösen Konjunktivitis
 - a) der chemischen
 - b) der allergischen
 - c) der thermischen
- 2) Verlauf der mit Butazolidin und anderen Pharmaka beeinflussten Konjunktivitis
 - a) der chemischen
 - b) der allergischen
 - c) der thermischen
- 3) Abnorme Verlaufsformen und Zwischenfälle

III. R E S U L T A T E

Die Wirkung von : 1. Butazolidin
 2. Azulen
 3. Vitamin P und C
 4. Novalgin

auf die seröse Konjunktivitis verschiedener Genese.

IV. Z U S A M M E N F A S S U N G

Literaturverzeichnis

1) Erzeugen einer serösen Konjunktivitis

Konstante Versuchsbedingungen wurden dadurch hergestellt, daß im Tierversuch mit Kaninchen in Nachahmung der Ursachen der serösen Konjunktivitis als Muster der exogenen Entstehungsweise eine chemische und eine thermische, als Muster der endogenen Entstehungsweise eine allergische Konjunktivitis erzeugt wurde.

- a) Auf chemischem Wege wurde eine Konjunktivitis durch das Einbringen eines Tropfens reinen Senföls in den Konjunktivalsack hervorgerufen.

Dadurch kam eine Konjunktivitis von ca. acht Tagen Dauer und einer für die Versuche nötigen Stärke zustande.

Verschiedene Verdünnungen des Senföls zeigten nicht den gewünschten Effekt.

Drei Tropfen des reinen Senföls riefen eine Konjunktivitis von enormer Stärke und einer Dauer von drei Wochen hervor.

- b) Eine allergische Konjunktivitis konnte durch das Einbringen von 0,5 ccm frischen Hundeserums in den Konjunktivalsack mit Hundeserum vorbehandelter Kaninchen erzeugt werden.

Die Dauer der allergischen Konjunktivitis betrug nur ca. acht Stunden, war aber von gleicher Stärke wie die chemische Konjunktivitis.

Nach dem Versuch wurde den Tieren zur Aufrechterhaltung der Allergie 0,1 ccm Hundeserum s.c. verabfolgt. So konnten diese nach 8 Tagen erneut zu Versuchen Verwendung finden.

- c) Durch eine 100 Watt Birne mit kleiner Leuchtwendel, wie sie zur Mikrophotographie Verwendung findet, wurde unter Einbringung von zwei Sammellinsen von 20 und 18 Dioptrien in den Strahlengang mit dem Setzen einer 2 mm messenden Brandquaddel in die obere und untere Konjunktiva Bulbi eine thermische Konjunktivitis erzeugt, die ungefähr zehn Tage anhielt und von einer für die Versuche genügenden Stärke war.

Nach vorheriger Oberflächenanästhesie, die wie bei Erzeugen der chemischen Konjunktivitis durch das Einbringen einiger Tropfen Cornecain in den Konjunktivalsack erfolgte, wurde oben und unten je 1 Minute " bestrahlt.

2) Beurteilung der serösen Konjunktivitis

a) Durch Inspektion

Wir haben die Stärke des Bindehaut-
ödems in drei Stadien eingeteilt:

1. Konjunktivalspalt zu einem Drittel
durch das Ödem verstrichen.
2. Konjunktivalspalt zu Zweidrittel
verstrichen.
3. Konjunktivalspalt völlig verstrichen.

Die anderen Erscheinungen der Konjunktivitis, wie Rötung (Injektion und Auftreten von Blutpunkten) und Sekretion, gingen der Stärke des Ödems parallel.

Die etwas später auftretende Begleitkeratitis haben wir ebenfalls in drei Stadien eingeteilt:

1. leichte partielle Trübung der
Cornea
2. grobe, die Hälfte der Cornea
einnehmende Trübung
3. Cornea völlig durchgetrübt

Beurteilung der serösen Konjunktivitis und
der Begleitkeratitis durch Inspektion.

1. Konjunktivitis.



1. Stadium , Konjunktivalspalt durch
Ödem zu $\frac{1}{3}$ verstrichen.

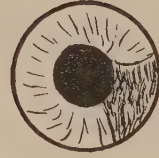


2. Stadium , Konjunktivalspalt
 $\frac{2}{3}$ verstrichen.

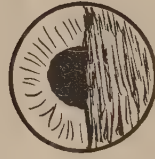


3. Stadium , Konjunktivalspalt ist
völlig verstrichen.

2. Keratitis .



1. Stadium, leichte partielle
Trübung der Cornea.



2. Stadium, Cornea zur Hälfte
getrübt.



3. Stadium, Cornea völlig
getrübt.

So wurde es möglich, den Entzündungsablauf, wie er durch die Inspektion zu beobachten war, graphisch darzustellen.

In den erläuternden Kurven wurden die drei Stadien der durch die Keratitis hervorgerufenen Corneatrübung als Ausdruck einer Gravierung der Entzündung ü b e r die graphische Darstellung der drei Ödemstadien eingezeichnet.

- b) Beurteilung der serösen Konjunktivitis durch Bestimmung des Eiweißgehaltes der Vorderkammer ohne Punktion (Fluoresceinmethode).

Die alte Ehrlichsche qualitative Na-Fluoresceinmethode ist von A m s l e r durch Einführung des Thyndallometers auch zu einer quantitativen ausgearbeitet worden.

Bei unserer Versuchsanordnung wurde die Auswertung durch die Begleitkeratitis so weit erschwert, daß eine zuverlässige Registrierung der Kammerwasserbefunde nicht durchführbar war, insbesondere bei völliger Trübung der Cornea, wie sie auf dem Höhepunkt der Entzündung auftrat.

- c) Beurteilung der serösen Konjunktivitis durch Bestimmung des Eiweißgehaltes des durch Punktion gewonnenen Vorderkammerwassers.

1. Bestimmung des Eiweißgehaltes mittels der Sulfosalicylsäureprobe.

10%ige Sulfosalicylsäure wurde dem Vorderkammerwasser im Verhältnis 1 : 1 zugesetzt.

Nach der Stärke des entstandenen Niederschlages wurde der Eiweißgehalt des Vorderwassers in drei Grade eingeteilt.

1. leichte Trübung
2. $\frac{2}{3}$ der im Glas vorhandenen Flüssigkeitsmenge geronnen
3. Ganze Flüssigkeitsmenge geronnen.

(s. Tabelle)

Damit ist eine leicht durchführbare Einteilung des Entzündungsablaufes auf Grund des Eiweißgehaltes im Vorderkammerwasser möglich.

2. Die Bestimmung der Vermehrung des Eiweisses in der Vorderkammer mit der van Slykeschen Säule.

Mit dieser Methode ist eine genaue Verfolgung der Eiweißvermehrung möglich.

Wir haben die zur Eiweißbestimmung des menschlichen Blutserums gedachte van Slykesche Säule erstmalig für die Bestimmung des Eiweißgehaltes im Kammerwasser herangezogen.

2

2/3 des Röhrchens getrübt

Stadium 3

Der ganze Inhalt des Röhrchens
ist getrübt.

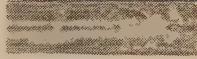
T A F E L I I .

Beurteilung des Kammerwassers
mit der Sulfosalicylsäureprobe.



Stadium 1

leichte Trübung



Stadium 2

Die van Slykesche Säule wurde erstmalig von L o w r y und H a s t i n g s im Journal of Biological Chemistry of America 1941 beschrieben und hat sich zur Bestimmung des Serumeiweisses bereits allgemein durchgesetzt.

1. Prinzip: Ein Gemisch A (60 ml Brombenzol und 90 ml Petroleum) wird in einem geeichten 250 ccm Meßzylinder mit einem Gemisch B (35 ml Brombenzol und 108 mm Petroleum) überschichtet.
Der bis 150 ccm geeichte, aber 300 ccm fassende Zylinder ist damit fast völlig gefüllt.

Mässiges Durchmischen beider Schichten mit einer Kupferdrahtspirale ergibt eine Flüssigkeitssäule mit nach oben gleichmässig abnehmender Dichte (Dichte = spezifisches Gewicht).

Eingetropfte Lösungen fallen in dieser Säule bis auf die Tiefe, die ihren spezifischen Gewichten entsprechen.

2. Herstellung: Die beiden Gemische A und B werden vorsichtig überschichtet und - an der Grenzfläche beginnend - mit der Kupferdrahtspirale mässig durchmischt, bis die dabei auftretenden Schlieren über die ganze Säule hin gleichmässig verteilt sind.

3. Eichung: Aus 250 g Kaliumsulfat, rein, bei 100 - 110° über Nacht getrocknet, werden durch Abwiegen von Proben

1. 17,4 g
2. 23,08 g
3. 29,48 g
4. 34,04 g
5. 39,85 g und
6. 45,10 g

wiegend 6 Eichlösungen vom spezifischen Gewicht

1. 1,0141
2. 1,0184
3. 1,0227
4. 1,0270
5. 1,0313
6. 1,0356

hergestellt.

(Jede Probe in 1 l aqu.dest.gel.) Davon werden möglichst kleine Tropfen in die Säule fallen gelassen. Es empfiehlt sich, eine fein ausgezogene Haar-Pipette zu benutzen, obwohl es nicht nötig ist, die Tropfengrösse konstant zu halten, da in der Mittellinie der Tropfen abgelesen wird, die immer in der Tiefe steht, die dem spezifischen Gewicht der Eichlösung entspricht.
(Spezifisches Gewicht = $\frac{\text{Gewicht}}{\text{Volumen}}$)

Die Tropfen der verschiedenen Eichlösungen sollen den gleichen vertikalen Abstand voneinander haben und in ihrer Gesamtheit ungefähr das mittlere Drittel der Säule einnehmen, was als Zeichen dafür gilt, daß die Säule richtig gemischt wurde.

Die Fallhöhe der Tropfen von den einzelnen Eichlösungen wird abgelesen. Die abgelesenen Werte werden in ein Koordinatensystem eingetragen, dessen Ordinate der Gradeinteilung des Meßzylinders entspricht.

Die Abszisse gibt die den spez.Gewichten entsprechenden Eiweißwerte an, wie sie nach der v.Slykeschen Formel (s.u.) errechnet wurden, von 1.

- | | |
|----|-------|
| 1. | 2,5% |
| 2. | 4,0% |
| 3. | 5,5% |
| 4. | 7,0% |
| 5. | 8,5% |
| 6. | 10,0% |

Die eingezeichneten Werte der Eichlösungen werden verbunden, wobei bei richtiger Herstellung der Säule eine Gerade entsteht. (s.Eichkurve)

4. Anwendung: Die Fallhöhe der einzelnen Serum- bzw. Kammerwassertropfen wird abgelesen. Der entsprechende Wert wird auf der Geraden aufgesucht, die die Eichlösungswerte verbindet. Eine Senkrechte auf die Abszisse ergibt dann den Eiweißgehalt der zu untersuchenden Probe in Prozenten.

Nach jeder Untersuchung werden die Tropfen durch feinsten Seesand zum Absinken gebracht.

Es empfiehlt sich, die Säule vor jeder Untersuchung, mindestens aber jeden zweiten Tag zu eichen. Dann ist sie ca. drei bis vier Wochen verwendungsfähig.

5. Fehlerbreite: Die von der Klinik verwendete Säule, die oben beschrieben ist und für das Blutserum gedacht ist, hat in der Relation: spez.Gewicht/Eiweißprozent nach v.Slyke eine Fehlerbreite von $\pm 0,34\%$ Eiweiß.

Bei der Nachrechnung unter genauer Anwendung der v.Slykeschen Formel: Proteinkonzentration= $X = 343 \cdot (G - 1.0070)^{+}$ wobei G das spez.Gewicht der Eichlösung, 1.0070 das spez.Gewicht des enteiviweißten Blutserums und des Kammerwassers ist - ergab sich, daß die oben aufgeführten Eichlösungen 1-6 ihrem spez.Gewicht nach folgenden Proteinkonzentrationen entsprechen:

Lösung 1 statt 2,5% 2,4%, Lös.2 statt 4,0% 3,9%, Lös.3 statt 5,5% 5,38%, Lös.4 statt 7,0% 6,83%, Lös.5 statt 8,5% 8,3% und Lös.6 statt 10,0% 9,8%.

⁺) D.h.Dem Anstieg des Serum bzw. des Kammerereiweißes um 1% entspricht der Anstieg des spez.Gewichtes um $\frac{1}{343}$ oder um 0,0029.

Die Fehlerbreite einer solchen Säule liegt bei $\pm 0,25\%$ Protein. (s.Eichkurve)

Für uns erhob sich die Frage, wie hoch die Fehlerbreite im Bereich der niedrigen Proteinkonzentrationen von 0 - 2,4% ist, da bei der beginnenden und abklingenden Entzündung des vorderen Augenabschnittes die gefundenen Proteinwerte in diesem Bereich lagen, während sie auf dem Höhepunkt der unbehandelten serösen Konjunktivitis im Bereich von über 2,4% lagen.

Den geraden Weiterverlauf der Eichkurve bis zum Nullpunkt bewies die Fallhöhe eines Tropfens folgender von uns neu eingeführter Eichlösung: 8,86 g Kaliumsulfat auf 1 L aqu.dest. vom spez. Gewicht 1.0070 (spez. Gewicht des enteweißten Blutsersums und des normalen Kammerwassers), die einem Proteingehalt von 0 entspricht. Mit Mikrokjeldahlkontrollen wurde weiterhin eine Fehlerbreite von $\pm 0,29\%$ Protein im Bereich der niedrigen Proteinkonzentrationen von 0-2,4% ermittelt, die für unsere Versuche bei dem enormen Anstieg des Kammerwassereiweißes während einer Entzündung als sehr gering zu bezeichnen ist.

Diese in den obersten Bereichen der Säule errechnete Fehlerbreite haben wir dem gesamten niedrigen Konzentrationsbereich von 0-2,4% zugrunde gelegt, obwohl schon im Bereich von 2,0% nach v. Slyke der Mikrokjeldahl von vier Tieren im Mittelwert 1,8% Proteingehalt ergab, und in der Fehlerbreite der von uns verbesserten Eichkurve entsprach.

Die Fehlerbreite im niedrigen Bereich der "alten" Eichkurve dürfte noch über $\pm 0,34\%$ Protein liegen, da dies schon die Fehlerbreite in den höheren Konzentrationen ist und dieselbe nach oben hin noch zunimmt, wie zu erwarten ist und wie wir gesehen haben.

Zusammenfassend ergibt sich daraus: In der von uns verbesserten v.Slykeschen Säule ist der Bereich der niedrigen Proteinkonzentrationen mit einer Fehlerbreite von $\pm 0,29\%$ Protein erfaßbar. Die Fehlermöglichkeiten, die darin liegen, daß nicht alles durch Kjeldahl erfaßter N auch Eiweiß N ist, dürften die oben genannte Fehlerbreite nicht wesentlich vergrößern, sollen aber erwähnt und zur Diskussion gestellt werden.

1. Berechnung der Fehlerbreite einer "alten" v.Sl.-Säule:
 $x = \text{Protein in } \% \quad y = \text{Fallhöhe der Eichlösungstropfen in mm.}$

x	y	Diff.y	Abw.v.M.-wert = c	c ²	Abweichg.=
2,5	177	10,0	2,6	6,8	
4,0	167	14,0	1,4	2,0	
5,5	153	13,0	0,4	0,2	
7,0	140	13,0	0,4	0,2	
8,5	127	13,0	0,4	0,2	
10,0	114				
<u>63,0</u> : 5=Mitt.wert 12,6				<u>0,2</u> 9,4	$\pm 3 = \pm \frac{0,34\%}{\text{Protein}}$

2. Berechnung der Fehlerbreite einer "neuen" v.Sl.-Säule:

x	Diff.x.	Abweichg.v. M.-wert x	Quadrat d. Abweichg.	y	Diff.y	Abw. Abw. ²
2,4	1,5	0,02	0,004	137	12	1,4 2,0
3,9	1,48	0	0	125	14	0,6 0,36
5,38	1,48	0	0	111	14	0,6 0,36
6,86	1,44	0,04	0,0016	97	14	0,6 0,36
8,3	1,5	0,02	0,0004	83	13	0,6 0,16
9,8	----			70	<u>67</u> :5=13,4	<u>3,24</u>
7,40:5=M.wert=1,48				0,0060		

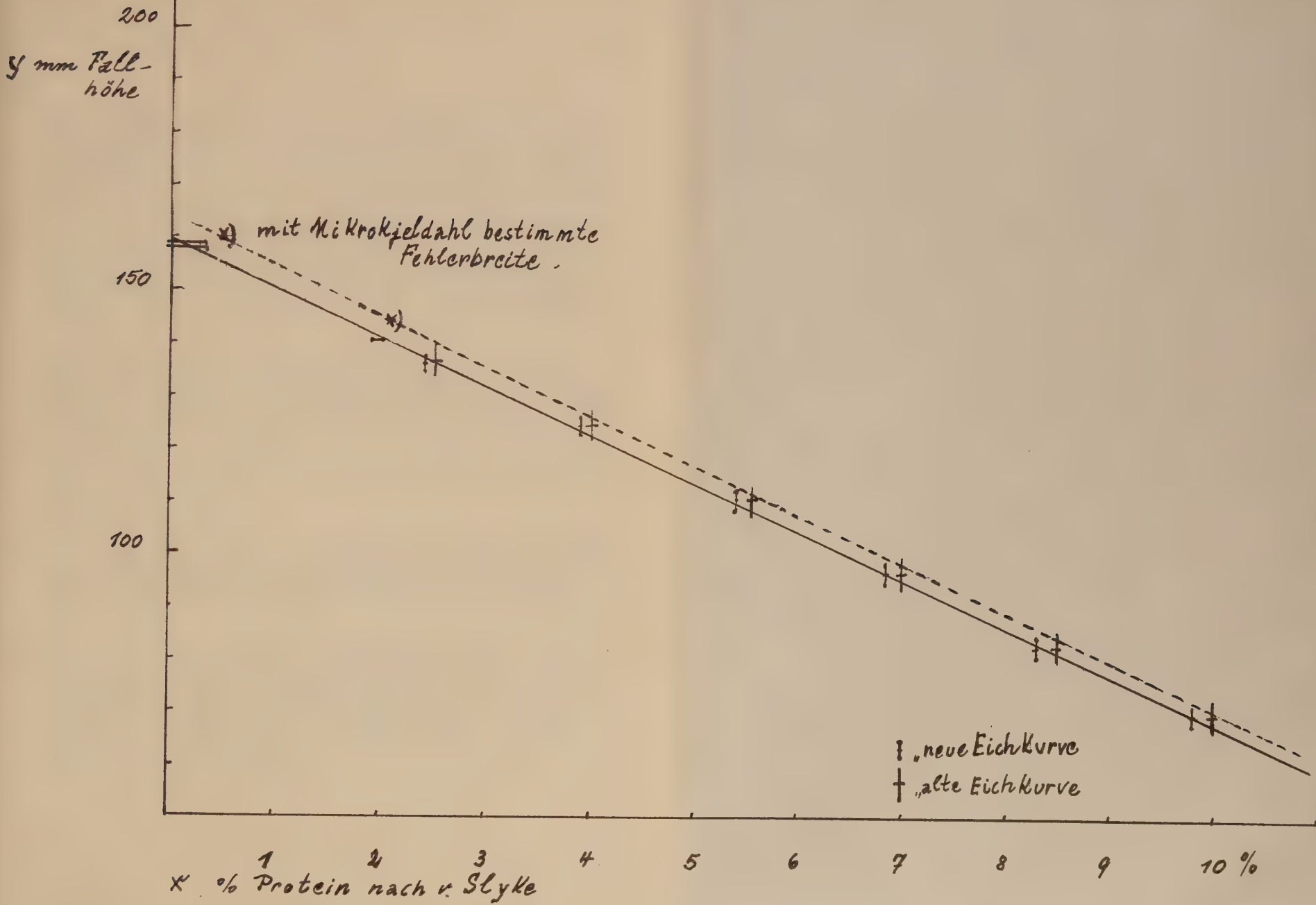
$$\sqrt{0,006} = \text{Abweichung } x = \underline{0,078} \quad \sqrt{3,24} = \text{Abweichung } y = \underline{1,8}$$

Gesamtabweichung $\pm \underline{1,9} = \pm \underline{0,25} \% \text{ Protein.}$

Abweichung in den niedrigen Eiweißkonzentrationen:

Eiweiß nach Mikrokjeldahl	Eiweiß nach v.Slyke	Abw. Abw. ²
0,29	0,25	0,04 0,002
0,38	0,10	0,28 0,08
		<u>0,082</u>

$\sqrt{0,082} = 0,29$ also Abweichung in den niedrigen
 Proteinkonzentrationen $\pm \underline{0,29} \% \text{ Protein.}$



Die Methode ist fast so genau wie die Kjeldahlmethode, aber für den klinischen Gebrauch viel einfacher. Sie ist darüber hinaus schneller durchführbar. Außerdem machte es schon bei unseren experimentellen Untersuchungen grosse Schwierigkeiten, die nötigen Kammerwassermengen für die Kontrolluntersuchungen (Kjeldahl und Mikrokjeldahl) zu erhalten. In der Klinik steht von einem Auge im allgemeinen nicht mehr als 0,2 - 0,3 ccm Kammerwasser zur Verfügung, eine Menge, die für Kjeldahl und Mikrokjeldahl nicht ausreicht.

3) Medikation

Butazolidin, Novalgin, Irgapyrin und Azulen wurden in die Rückenmuskulatur sowie auch in die ventrale Oberschenkelmuskulatur injiziert.

Eine Injektion in die Glutaealmuskulatur wurde nach einigen Versuchen nicht mehr vorgenommen, da sich Schädigungen des Nervus Ischiadicus in Form von Lähmungen nicht mit Sicherheit vermeiden lassen.

Vitamin P und Vitamin C wurden in die Ohrvenen gespritzt, wobei sich eine vorherige Umspritzung des Gefäßes mit einprozentigem Novocain gut bewährt. Die Injektion konnte so durch Ausschaltung des Schmerzes und die durch das Novocain hervorgerufene Erweiterung des Gefäßes mühelos auch bei grossen Mengen (oft 10 ccm) durchgeführt werden.

B u t a z o l i d i n wurde in Mengen von 300 mg pro kg Körpergewicht,

N o v a l g i n 2 ccm der 50%igen Lösung / kg

A z u l e n 1 Ampulle AZ 8 (Medichemia) pro kg Körpergewicht

V i t a m i n P 75 mg pro kg, bei einigen Versuchen kombiniert mit

V i t a m i n C 100 mg pro kg gegeben

I r g a p y r i n 2,5 ccm pro 1/2 kg

Diese Dosen wurden täglich bis zum Verschwinden der Entzündung appliziert.

Sie sind für Kaninchen gerade noch verträglich.

Auch die angegebenen Mengen von Azulen, Vitamin P und Vitamin C, die keinerlei toxische Nebenwirkungen zeigten, sind für Kaninchen als Höchstdosierung zu bezeichnen.

II. M O D E L L E

1) Verlauf der unbeeinflussten serösen Konjunktivitis.

Wir haben an insgesamt 30 Kontrolltieren den Verlauf der unbeeinflussten serösen Konjunktivitis registriert.

Es ergab sich, daß die Reaktionsweise der einzelnen Tiere nur in einem Masse verschieden war, das für die Versuche belanglos ist. So war die Gewähr dafür gegeben, daß bei der späteren Medikation die Medikamentwirkung nicht durch eine unterschiedliche Reaktionsweise der Tiere verändert wurde, und damit Fehlschlüsse über die Wirkung der einzelnen zu prüfenden Stoffe gezogen werden konnten.

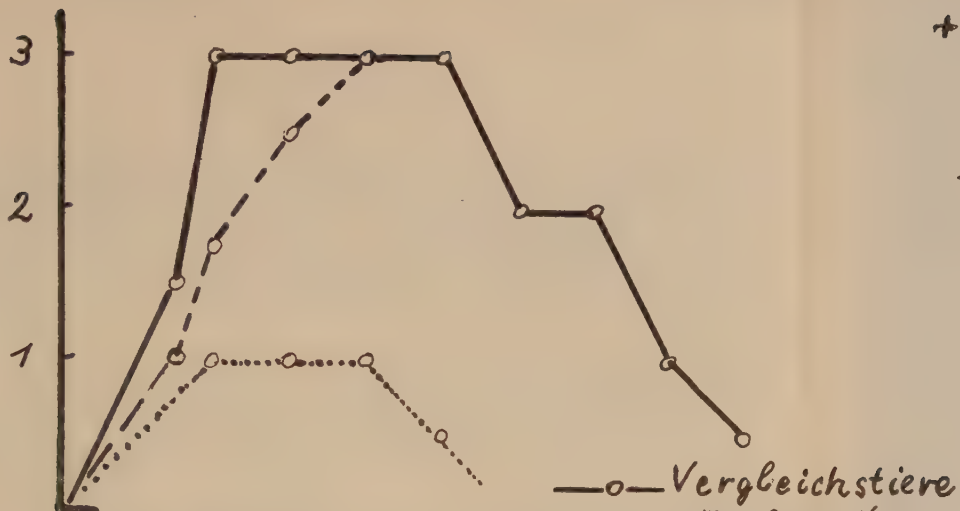
Dagegen zeigte sich bei mehrmaliger Applikation von Senföl in dasselbe Auge eine langsam zunehmende Resistenz gegen diesen Stoff, die das Wechseln der Tiere von Zeit zu Zeit nötig machte.

- a) Die nachfolgende Kurve 1 zeigt den Verlauf einer durch Senföl erzeugten serösen Konjunktivitis, wie er durch Inspektion an Hand der obenerwähnten Einteilung in drei Stadien dargestellt ist.

Keratitis

Kurve 1

Stadium

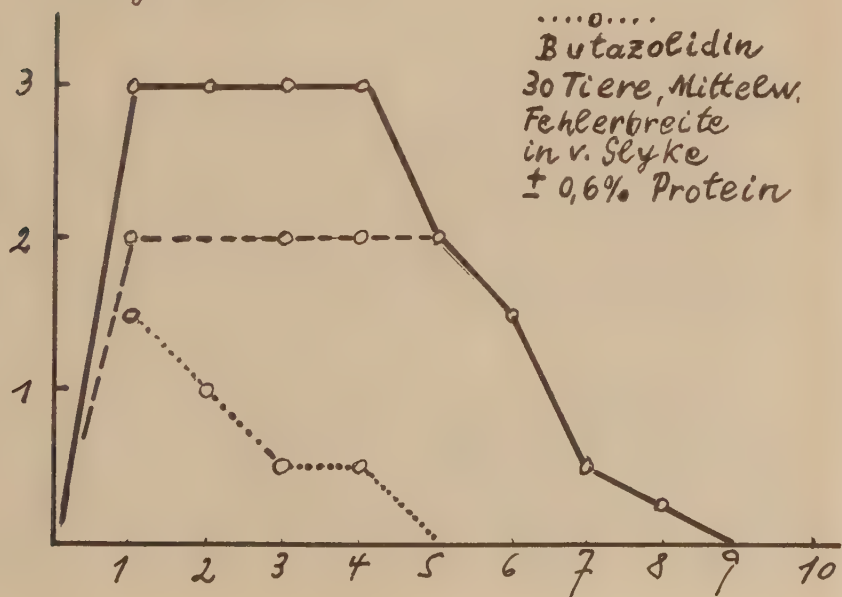


1 Tr. Sulföl

Mittelw. r. 30, Fehlerbreite in v. Slyke $\pm 0.5\%$ Pr. 3.0%

Konjunktivitis

Stadium



Butazolidin
30 Tiere, Mittelw.
Fehlerbreite
in v. Slyke
 $\pm 0.6\%$ Protein

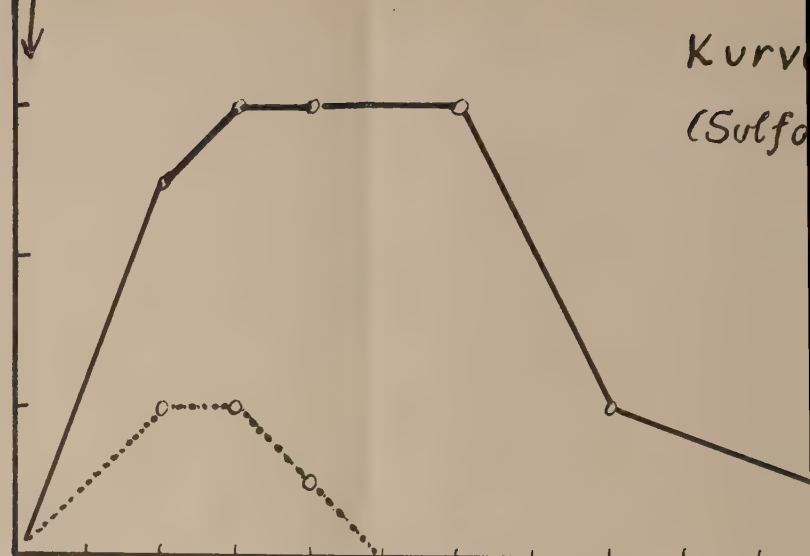
A Inspektion.

+++

++

+

Kurve
(Sulföl)



1 Tr. Sulföl

Kurve
(v. Sly)

2.5%

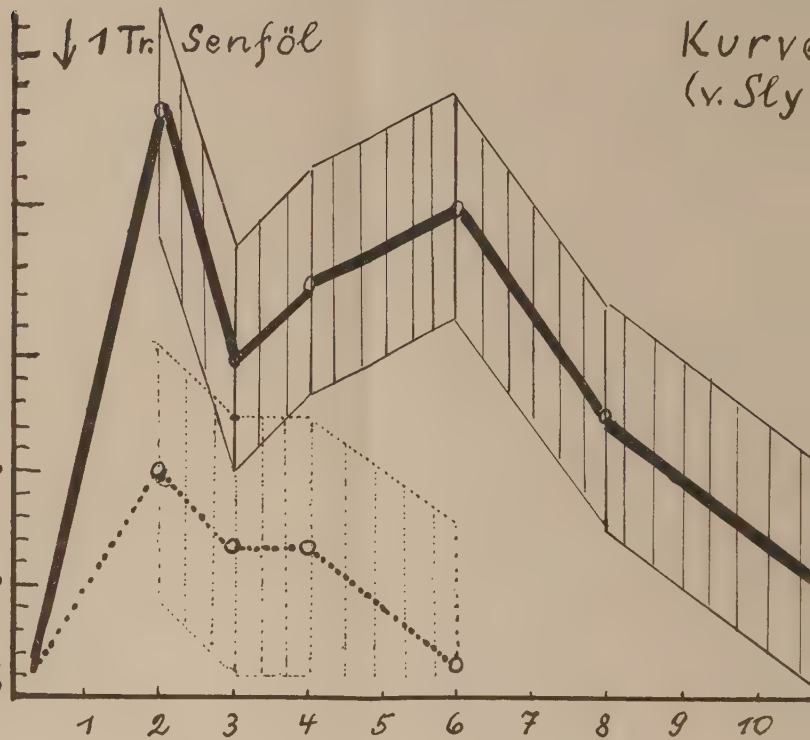
2.0%

1.5%

1.0%

0.5%

TAGE



B Eiweissbestimmung.

Die Kurve ist ein Mittelwert von Versuchen an 30 Tieren. Die Abweichungen waren dabei äusserst gering. Die ~~gestrichelte~~ Linie zeigt die Abweichung, wie sie nach wiederholter Senfölapplikation in dasselbe Auge auftrat.

Die Konjunktivitis erreicht klinisch schon am ersten Tag ihren Höhepunkt, klingt am dritten bzw. vierten Tag ab und ist am achten Tag erloschen.

Die Begleitkeratitis tritt einen Tag später auf als die Konjunktivitis und klingt ein bis zwei Tage später ab. Ihr Höhepunkt fällt in das Stadium der bereits abklingenden Konjunktivitis.

Parallel zum klinischen Bild kommt es, wie Kurve 2 zeigt, zu einem enormen Anstieg des Vorderkammereiweißes am zweiten Tag der Konjunktivitis, der bis zum sechsten Tag nicht wesentlich abfällt, um dann schnell schwächer zu werden, aber noch am 10. Tag nicht zur Norm (unter 0,3% nach v.Slyke, bzw. negat. Sulfosal.säureprobe) abgesunken ist, was erst um den 15. Tag nach dem Setzen der Konjunktivitis geschieht.

Kurve 2 zeigt den durch die Sulfosalicylsäureprobe erfaßten Anstieg des Kammerwassereiweißes. Auch hier ergab sich keine bedeutende Abweichung von den Mittelwerten wie bei der klinischen Beobachtung, wie bei der Grobheit der Methodik nicht anders zu erwarten war.

Kurve 3 gibt nun die mit v.Slyke ermittelten Werte (Mittelwerte von 30 Tieren) wieder. Hierbei ergab sich eine Abweichung von + 0,5% Protein von den errechneten Mittelwerten, was die Feinheit und Überlegenheit dieser Methode ebenfalls unter Beweis stellt.

Der in der Kurve 2 platte Gipfel der Eiweißvermehrung zeigt bei v.Slyke feine Schwankungen, die auch unter Berücksichtigung der Fehlerbreite der Säule und der quadratischen Abweichung von den ermittelten Mittelwerten noch signifikant sind.

Im Prinzip kann zum Ausdruck gebracht werden: Die Eiweißvermehrung in der Vorderkammer ist ein objektiv faßbarer mit der van Slykeschen Säule genügend genau meßbarer Ausdruck des Entzündungsgeschehens und bleibt von allen anderen Entzündungserscheinungen am längsten nachweisbar.

Es wurden interessehalber an einigen Tieren noch eine allergische und eine thermische Konjunktivitis erzeugt, über die kurz zusammenfassend unter Berücksichtigung, daß es sich um zufällige Ergebnisse handeln kann, folgendes zu sagen wäre:

- b) Die allergische Konjunktivitis verläuft in Stunden, wie die chemische in Tagen.

Es tritt keine Begleitkeratitis auf.

Der Eiweißgehalt nach v.Slyke beträgt bei einmaliger Punktion auf dem Höhepunkt der Entzündung (ca. 6 Stunden nach Setzen derselben) 0,85% Eiweiß. (Mittelwert von 4 Tieren, quadratische Abweichung $\pm 0,22\%$ Eiweiß). Die geringere Abweichung dürfte sich aus der Genese der allergischen Konjunktivitis (s.Methodik) im Gegensatz zur chemischen K. erklären.

- c) Die thermische Konjunktivitis zeigte einen im ganzen gesehen milderen Verlauf als die chemische, dauerte aber auch ca. eine Woche. Die Eiweißvermehrung in der Vorderkammer war nicht so stark wie bei der chemischen Konjunktivitis.

Auch hier trat eine Begleitkeratitis auf, die fast ebenso stark wie die der chemischen Konjunktivitis war.

2) Verlauf der durch Butazolidin und andere Mittel beeinflussten Konjunktivitis.

Bei der chemischen Konjunktivitis wurde Butazolidin sofort nach dem Setzen der Entzündung und fünf Tage vor dem Setzen der Konjunktivitis täglich bis zum Abklingen der Entzündung verabfolgt.

Zum Vergleich wurden noch

- 1) Novalgin
- 2) Azulen
- 3) Vitamin P und C
- 4) Irgapyrin

gegeben.

Die Vor- und Nachmedikation ergab nach v.Slyke innerhalb der oben angegebenen Fehlerbreite keinen signifikanten Unterschied.

Das Butazolidin zeigte eine starke Reduktion des Entzündungsablaufes. Waren die äußerlich zu beobachtenden Entzündungserscheinungen wie Ödem, Rötung, Exsudation und Begleitkeratitis schon binnen weniger Tage abgelaufen, so waren sie auch weitaus schwächer als bei den Vergleichstieren.

Der Anstieg des Vorderkammereiweißes war lange nicht so erheblich wie bei den Vergleichstieren. Der Unterschied ist bei Zugrundelegung der oben genannten quadratischen Abweichung von den Mittelwerten in der v.Slykeschen Säule signifikant. (s.Kurve)

Irgapyrin zeigte in der angewandten Dosierung (s.o.) fast die gleiche Wirkung wie das Butazolidin, ist doch der Butazolidingehalt einer solchen Ampulle Irgapyrin 250 mg, der der verwendeten Butazolidin Ampullen 300 mg.

Die Vergleichsstoffe zeigten zwar wie z.B. das Novalgin einen schwachen Einfluß auf das äußerlich zu beobachtende Entzündungsgeschehen, waren aber von keinem signifikanten Einfluß auf die mit v.Slyke bestimmte Vermehrung des Vorderkammereiweißes, da die Werte innerhalb der quadratischen Abweichung von den aus 30 Tieren errechneten Mittelwerte lagen.

Bei der thermischen und allergischen Konjunktivitis - bei letzterer hatte wegen des schnellen Ablaufes der Entzündung nur eine Vormedikation Sinn - zeigte sich im Wesentlichen dasselbe. Einzelne Abweichungen in der Wirkung der Vitamin C u. P Kombination, die eine bessere Wirkung dieser Stoffe vermuten ließen, mußten, da sie einmalig auftraten, außer Betracht gelassen werden. Auch diese Einzelergebnisse erreichten nicht die Wirkung des Butazolidins.

3) Abnorme Verlaufsformen und Zwischenfälle.

Einige scheinbar besonders empfindliche Tiere, die noch sehr jung und mager waren, bekamen nach dem Setzen der chemischen Konjunktivitis ein Staphylom, woran zwei Tiere eingingen. Ein Tier überlebte mit nurbiger Ausheilung.

Einige Tiere gingen nach längerer Behandlung mit 2,5 ccm Novalgin pro Tag und kg Tier an diffusen Darmblutungen ein, was der Grund für eine Reduzierung dieser Dosis war.

Bei der Vormedikation mit Butazolidin starben zwei Tiere mit Darmblutungen, sowie Blutungen in Lunge und Milz, wie auch an einer acuten gelben Leberdystrophie, wenn die Medikation mehr als 10 Tage dauerte.

Bei einer Medikation von weniger als 10 Tagen, was im allgemeinen zur Abheilung der Konjunktivitis genügte, traten keinerlei Nebenerscheinungen auf.

Bei der chemischen Konjunktivitis konnte die Dauer der Entzündung durch grössere Gaben von Senföl verlängert werden, was auch bei der thermischen Konjunktivitis der Fall war, wenn man länger brannte.

Bei der allergischen Konjunktivitis war eine Beeinflussung der Dauer und Stärke durch grössere Gaben von Hundeserum nicht möglich.

III. R E S U L T A T E

- 1) Das Butazolidin zeigte in einer Dosierung von 300 mg pro Tag und kg Körpergewicht eine absolut sichere Wirkung auf alle Arten der in den Versuchen erzeugten serösen Konjunktivitiden.

Dauer und Stärke der Entzündung wurde gegenüber den Kontrolltieren um die Hälfte reduziert.

Eine länger als zehn Tage erfolgende Medikation unter obiger Dosierung ist mit gewissen Gefahren verbunden, aber bei der sicheren Wirkung des Medikamentes nicht nötig.

Die genannte Dosis erscheint aber bei intramuskulärer Anwendung in einem bestimmten Zeitraum gerade noch verträglich.

Sie liegt damit bedeutend höher als die gerade noch verträgliche i.v. und i. periton. Dosis.

Die optimale Wirkung dürfte auch noch mit ein wenig, aber nicht bedeutend verringerten Dosen zu erzielen sein.

Butazolidin hat eine besonders starke Wirkung auf die Eiweißvermehrung im Vorderkammerwasser.

Da Butazolidin selbst die Sulfosalicylsäureprobe noch in stärkster Verdünnung positiv werden läßt, wie wir nachweisen konnten, ist auch in dieser Beziehung die van Slykesche Säule den anderen Methoden überlegen.

Zu dieser Entdeckung gab eine merkliche Diskrepanz zwischen der durch Sulfosalicylsäure und der durch die van Slykesche Säule ermittelten Erhöhung des Vorderkammereiweißes bei den verschiedenen Versuchen Anlaß.

Bei der deshalb erfolgenden Untersuchung ergab sich, daß ein Tropfen Butazolidin auf 5 ccm Aqua dest noch eine positive Sulfosalicylsäurereaktion ergab.

Diese Diskrepanz trat nur bei einer länger währenden Medikation mit Butazolidin hervor.

Es empfiehlt sich daher, positive Eiweißproben im Urin während einer Butazolidinbehandlung kritisch zu bewerten, ehe man einen durch Butazolidin hervorgerufenen "Nierenschaden" annimmt.

Es spricht dies dafür, daß entgegen anderen Behauptungen (Y o u r i s h) in gewissen Fällen doch Butazolidin in die Vorderkammer ausgeschieden wird, was auch seine bedeutende Wirkung auf den Entzündungsablauf erklärt.

Die besondere Wirkung des Medikaments auf die Eiweißvermehrung in der Vorderkammer dürfte im allgemeinen auf seine bekannte antiphlogistische Wirkung zurückzuführen sein.

Ferner ist eine starke gefäßabdichtende Wirkung anzunehmen.

Bei den Vergleichstieren trat nämlich eine diffuse Begleitkeratitis auf.

Bei übermäßig lange mit Butazolidin behandelten Tieren kam es an Stelle einer Keratitis zu einem scharf abgegrenzten zentralen Ulcus der Cornea. Ein Ergebnis, das wir mit der verminderten Exsudation durch die abgedichtete Gefäßwand erklären.

Zusammenfassend kann nochmals gesagt werden, daß von keinem der Vergleichsstoffe die Wirkung des Butazolidins auch nur annähernd erreicht wurde. Wenn manchmal eine gewisse Wirkung auf das äußerlich zu beobachtende Entzündungsgeschehen angenommen werden durfte, so bewies die objektive Methodik der v. Slykeschen Säule, daß die betreffenden Meßpunkte innerhalb der quadratischen Abweichung lagen, während die Butazolidinwerte signifikant waren.

IV. Z U S A M M E N F A S S U N G

Bei der Beurteilung eines Entzündungszustandes im vorderen Augenabschnitt muß für experimentelle Untersuchungen angestrebt werden, die Ergebnisse in objektiv meßbare Werte auszudrücken.

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Eignung der van Slykeschen Säule für solche Messungen erprobt.

Anhand der Modelle einer chemischen, thermischen und allergischen Konjunktivitis werden die Ergebnisse der van Slykeschen Säule mit der klinischen Inspektion und Eiweißbestimmungen des Vorderkammerwassers mittels der Sulfosalicylsäureprobe verglichen und mit der Kjeldahl und Mikrokjeldahlprobe kontrolliert.

Die Konjunktivitiden verschiedener Genese wurden mit mehreren antiphlogistischen Pharmaka behandelt.

In allen Methoden übereinstimmend erwies sich B u t a z o l i d i n als weitaus am wirksamsten, während die anderen ausprobierten Stoffe (Novalgia etc.) im Vergleich dazu nur eine geringfügige Wirkung aufwiesen.

Mit der van Slykeschen Säule lassen sich auch geringfügige Schwankungen im Entzündungsablauf erfassen. Damit wird eine brauchbare Methode zur objektiven Kontrolle von Entzündungsabläufen im vorderen Augenabschnitt empfohlen.

L i t e r a t u r :

- Amsler, Marc, Verrey, : Zur Physiopatholo-
Huber : gie einer Gewebs-
flüssigkeit
(Schweiz. med.
Wschrft.1947,S 1321)
- Böck, Kaunitz, Popper : Zur Wirkung von Pyra-
zolonderivaten a.d.
Gefäße.
(Arch. exp.Path.u.Pharm.
179, 1935)
- Bonsmann : Zur Beurteilung einer
amerikanischen Feld-
methode der Bestimmung
von Hämoglobin - u.
Serumeiweißgehalt im
Blut.
(Dtsch.med.Wschrft.72,
1947, S. 710)
- Eppinger,Faltitschek : Über seröse Entzündun-
gen.
(Klin.Wschrft.13,1934,
S.1105)
- Huber : Zum Thyndallphänomen in
der vorderen Augenkammer
(Schweiz.med.Wschrft.
1947, S. 857)

- Kamel : Erfahrungen mit Irgapyrin in der Behandlung unspezifischer Iritiden.
(Bull.Ophth.Sec.Egypt XLV,1952 S.49)
- Koch : Neuere Ergebnisse der Entzündungsforschung mit besonderer Berücksichtigung der Azulene.
(Hippokrates,24,1953, S.698)
- Lowry-Hastings : Histochemical Changes Associated with Aging.
(Journ.Biolog.Chem. 1941,S.753)
- Meyer-Schwickerath,
Grüterich, Niesel : Die Wirkung von Butazolidin auf experimentelle Entzündungen am Augenhintergrund.
(Klin.Monatsbl.d.Augenheilk.Sonderdruck)1956
- Moore-van Slyke : The Relationship between plasma specific Gravity, plasma protein content and Edema in Nephritis.
(Journ.of clin.Investigations,1930,8,S.337)

- Nonnenmacher : Irgapyrin "Geigy"
zur Behandlung von
Augenkrankheiten.
(Dtsch.Zschrft.f.d.
Ges.wesen, 1954,
S.627)
- Rössle : Referat über Entzündung.
(Dtsch.Pathol.Gesellschaft 1923)
- Wessely : Auge und Tonuslage im
vegetativen Nervensystem.
(Münch.Med.Wschrft.1953,
S.43)
- Yourish, Norman : Effect of Phenylbuta-
zone (Butazolidin) on
experimentally induced
ocular inflammation.
(Amer.Arch.of Ophth.,
1955, S.264)

cand.med.Bernd Bach
Frankfurt/Main
Gräpfstraße 71

Lebenslauf.

Als Sohn des Bankkaufmanns Bruno Bach und seiner Ehefrau Dorothea, geb. Holdstein, wurde ich am 16.8.1930 in Berlin geboren.

Nach dem Besuch der 5.Volksschule in Berlin-Steglitz von Ostern 1937-1941 war ich Schüler des Gymnasium zu Berlin-Steglitz. Mit dieser Schule wurde ich der Luftangriffe wegen von 43/45 nach Pommern, Ostpreußen, Böhmen und Bayern evakuiert, von wo ich im Herbst 1945 nach Berlin zurückkehrte.

Im Sommer 1949 bestand ich an derselben Schule das Abitur.

Herbst und Winter 1949/50 verbrachte ich als Krankenpflegepraktikant in einem Steglitzer Krankenhaus.

Zum Sommersemester 1950 wurde ich zum Medizinstudium an der Hamburger Universität zugelassen, wo ich im Herbst 1952 mein Physikum bestand.

Vom Sommersemester 1954 an setzte ich meine Studien an der Frankfurter Universität fort. Hier bestand ich im Frühjahr 1956 mein medizinisches Staatsexamen.

